Münster.1931.№27 Med Diss

Aus dem Pathologischen Jnstitut
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.
Direktor: Prof. Dr. W. Groß.

Untersuchungen über das Verhalten der Gallenblase bei Typhusbazillenausscheidern.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität

vorgelegt von

Joseph Keller
aus Holsterhausen
z. Zt. Assistent der Röntgenabteilung des Knappschaftskrankenhauses Recklinghausen.

55 25

Gedruckt in der Dissertations-Druckerei Heinr. & J. Lechte, Emsdetten
1931

Aus dem Pathologischen Jnstitut
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.
Direktor: Prof. Dr. W. Groß.

Untersuchungen über das Verhalten der Gallenblase bei Typhusbazillenausscheidern.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität

vorgelegt von

Joseph Keller
aus Holsterhausen
z. Zt. Assistent der Röntgenabteilung des Knappschaftskrankenhauses Recklinghausen.

55 25

Gedruckt in der Dissertations-Druckerei Heinr. & J. Lechte, Emsdetten
1931

Referent: Prof. Dr. W. Groß
Dekan: Prof. Dr. P. Esch.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Münster i. Westf.

Den ersten Hinweis auf das Vorkommen von Typhusbazillen in der Gallenblase beim Typhus abdominalis gaben 1888 Anton und Fütterer. Seitdem sind eine große Anzahl systematischer Untersuchungen über die Beziehungen des Typhusbazillus zu den Gallenwegen gemacht worden. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß während eines akuten Typhus die Bazillen regelmäßig in die Gallenblase gelangen. Sie können in jedem Stadium der Krankheit dort nachgewiesen werden, auch dann, wenn sie sich im Blute und in den anderen Organen des Körpers längst nicht mehr befinden. Für den Paratyphus gilt genau das Gleiche, wie L. Pick durch seine ausführlichen Untersuchungen während des Krieges bewiesen hat. Die Typhus- und Paratyphusbazillen finden also für ihr Wachstum günstige Bedingungen in der Gallenblase.

Es ist ein langer Streit entstanden, auf welchem Wege die Bazillen in die Gallenblase hineingelangen. Theoretisch wäre eine ascendierende Infektion vom Darm, eine descendierende haematohepatogene und weiter eine Infektion durch Bakterienembolien der Wandkapillaren möglich. Die ascendierende Infektion durch den duktus hepaticus wird heute allgemein abgelehnt. Im Tierepxerimente fand auch ein Eindringen der Bazillen in die Gallenblase statt, wenn der duktus choledochus vorher unterbunden war. K. F. Mayer und Fournier und später Schulz brachten auf operativem Wege sehr große Mengen von Typhusbazillen in die Umgebung der Papilla Vateri und konnten nachher niemals Bazillen in der Gallenblase nachweisen. Die Frage, ob die Infektion durch die Lebergalle erfolgt, oder ob die Typhusbazillen durch die Kapillaren der Wandung in das Lumen gelangen, war nicht so leicht zu beantworten. Es ist dies aber nicht allein von theoretischem Interesse, sondern auch für die Frage der Entstehung der Dauerausscheidung von großer Bedeutung. Joseph Koch fand bei der histologischen Untersuchung der Gallenblase eines Typhusfalles, der in der dritten Krankheitswoche starb, kleine Herde von Bazillen, die in Beziehung zu den Endkapillaren standen. Er glaubte, daß die Bazillenhäufchen durch intravitale Vermehrung der Keime nach Auswanderung aus der Blutbahn entstanden seien. Die Typhustoxine sollen eine Nekrose des umgebenden Gewebes hervorrufen, so daß dieses zerfällt und der ganze Inhalt eines Häufchens in die Gallenblase gelangen und dort eine Infektion hervorrufen kann. Dieser Befund Kochs ist trotz zahlreicher histologischer Untersuchungen ganz vereinzelt geblieben. Nur Kwaniewsky suchte die Auffassung Kochs zu stützen. Er fand in einigen Fällen auch

Bazillenhäufchen in der Nachbarschaft von Gefäßen und glaubte, diese in gleicher Weise wie Koch deuten zu müssen. Fraenkel erklärte die Befunde Kochs und Kwaniewskys für postmortale Wucherung einzelner Typhusbazillen, wie er sie in der Leber, in der Milz und im Knochenmark nachwies. Bei eigenen Untersuchungen fand er diese Bazillenherde allerdings niemals in der Gallenblasenwand. Fraenkel hält es also für möglich, daß in seltenen Fällen Keime in die Gallenblasenwand verschleppt werden, aber damit ist der Eintritt in das Lumen seiner Meinung nach noch nicht bewiesen. Die Kernlosigkeit der Zotten führt er nicht auf Schädigung durch Typhusbazillen zurück, sondern erklärt sie, wie das Fehlen des Epithels für postmortale Veränderungen. Der Weg der Infektion ist also durch die histologischen Untersuchungen der menschlichen Gallenblase nicht völlig geklärt, wenn auch der haemato-hepatogene Weg der wahrscheinlichere, da trotz der vielen Untersuchungen die Befunde Kochs vereinzelt sind.

Die Frage, ob die sterile Galle das Wachstum der Typhusbazillen begünstigt, war auch lange Zeit unklar. Ein Teil der Forscher glaubte, daß sie ein ausgezeichneter Nährboden sei, während andere ihr direkt bakterizide Eigenschaften zusprachen. Eugen Fraenkel und P. Krause z. B. erklärten auf Grund ihrer Untersuchungen sterile Galle als guten Nährboden. Forster behauptete dagegen, daß Typhusbazillen durch die bakteriziden Kräfte der Galle direkt abgetötet würden. Er stützte sich dabei vor allem auf die Untersuchungen von Pies, der fand, daß sterile Galle meist stark wachstumshemmend wirkt, daß die Bazillen sich aber üppig entwickeln, sobald eiweißartige Stoffe zugesetzt werden. Die Typhusbazillen sollen also durch ihre entzündungserregenden Eigenschaften die Galle erst in eine ganz ausgezeichnete Nährflüssigkeit verwandeln. Dieser Widerspruch wurde, wie Posselt angibt, durch die Untersuchungen Fornets dahin aufgeklärt, daß bei kleiner Einsaat die Bazillen zu Grunde gehen, bei großer Aussaat üppig wuchern. Sind also die bakteriziden Kräfte der Galle vernichtet, so ist sie ein ausgezeichneter Nährboden.

Wenig Klarheit und Einheit herrscht darüber, ob durch das Wachstum der Typhusbazillen oft oder stets Veränderungen in der Gallenblase gesetzt werden, oder ob die Keime dort rein saprophytaer wuchern können. Die Beantwortung dieser Frage erscheint besonders wichtig, da durch eine sehr starke oder fortdauernde Entzündung vielleicht teilweise das Bazillenträgertum erklärt wird. Die Ansciht der Kliniker wie der Pathologen und Bakteriologen ist in diesem Punkte durchaus nicht einheitlich. So halten Curschmann und Schottmüller die Cholecystitis typhosa für eine durchaus nicht häufige Erscheinung beim Typhus abdominalis. Paul Krause sagt dagegen im Handbuch der ärztlichen Erfahrungen des Weltkrieges, „daß die Erkrankung der Gallenblase einen fast regelmäßigen Be-

fund bei Typhuskranken darstellt". Von den Pathologen vertrat Chiari auf Grund seiner zahlreichen Untersuchungen die Ansicht, daß die regelmäßig in die Gallenblase gelangenden Bazillen hier sehr oft Entzündungen hervorrufen können und zwar besonders dann, wenn vorher Gallensteine vorhanden waren. Forster war sogar der Meinung, daß Typhusbazillen so gut wie immer Entzündungen verursachen. Er untersuchte sieben Gallenblasen von akuten Typhusfällen und fand im Inhalt stets Entzündungsprodukte. Gegen dieses Gleichsetzen von Vorkommen und Wucherung der Typhusbazillen in der Gallenblase einerseits und Entzündung anderseits wandte sich besonders Fraenkel. Bei acht Sektionen sah er in der Gallenblase vier Mal gar keine entzündlichen Veränderungen. In den anderen Fällen nur ganz geringartige. Er führt aus, daß stärkere Entzündungen selten und dann nur in Gemeinschaft mit Gallensteinen vorkommen. Er erwähnt, daß Hölscher in seiner Zusammenstellung von 2000 Typhussektionen nur in 0,2% der Fälle entzündlich ulceröse Prozesse der Gallenblasenwand fand. Fraenkel kommt zum Schluß, „daß im Verhältnis zu dem nahezu regelmäßigen Eindringen von Typhusbazillen in die Gallenblase das Auftreten von entzündlichen Erkrankung derselben zu den Seltenheiten gehöre." Für die Beurteilung der Frage, ob Typhusbazillen ganz ohne schädlichen Einfluß auf die Gallenblasenschleimhaut sein können, sind die Beobachtungen, die Westphal und seine Mitarbeiter während der letzten Typhusepidemie in Hannover machten, sehr beachtenswert. Fast regelmäßig konnte man bei Typhusrekonvalescenten eine herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit der Gallenblase feststellen. Es wurde bei 47 dieser Patienten Gallenblaseninhalt durch Duodenalsondierung nach Pitruitrininjektionen gewonnen. Die Konzentration von Bilirubin war in fast allen Fällen stark herabgesetzt und betrug durchschnittlich 36 mg % gegen einen normalen Durchschnitt von 265 mg %. Die Lebergalle hatte immer normale Konzentration. In 10 Fällen wurde die Gallenblase pathologisch-anatomisch untersucht. Der Befund war in allen Fällen der gleiche. Makroskopisch fanden sich an der Wandung kaum Veränderungen, histologisch dagegen eine leichte Entzündung der Mucosa. Bei 10 Patienten konnte nach 2 Jahren eine Nachuntersuchung vorgenommen werden. Jetzt hatte die Blasengalle in 8 Fällen normale Konzentration. 2 Fälle, einer davon war Bazillenträger, zeigte noch niedrige Werte. In den letzten 2 Jahren wurde von Westphal die Konzentrationseinschränkung der Gallenblase bei 10 Typhusrekonvalescenten nachgeprüft. Hier waren 5 mal die Werte normal.

Es sollen hier 2 Sektionsberichte von akutem Typhus und Paratyphus angeführt werden, bei denen die Gallenblase in allen Teilen genau histologisch untersucht und besonders auf die Lagerung der Bazillen und ihre Beziehungen zu den Gefäßen geachtet wurde. Die makroskopischen Befunde werden nach den Sektionsprotokollen

wiedergegeben. Der Gallenblaseninhalt wurde durch Punktion gewonnen und von Herrn Privatdozenten Dr. Neuhaus bakteriologisch untersucht. Die Blase wurde dann vom duktus cystikus mit Müllerformol gefüllt und in toto gehärtet. Für die histologische Untersuchung wurden sie in 8 — 10 Ringe bezw. Stücke geteilt. Von jedem Ring wurden etwa 20 Schnitte in Dicke von 4 — 6 μ gemacht. An Färbungen wurde die Haematoxilin-Eosin-, van Gieson- und Elasticafärbung durchgeführt. Für die Bacterienfärbung nahm ich die Cresylviolettfärbung, die eine klare und gute Darstellung der Typhusbazillen ergab. Weiterhin wurde noch die Gramfärbung gemacht. Von jedem Block wurden etwa 5 — 10 Cresylviolettschnitte genau mit Oelimmersion durchgesehen.

Im Falle 1 handelt es sich um einen früher stets gesunden 19jährigen Patienten, der in der 4. Krankheitswoche unter den Erscheinungen einer Herzinsuffiziens starb.

Bacteriologisch wurden Typhusbazillen in der Gallenblase, in der Milz und im Knochenmark gefunden. Bei der Sektion sah man im Ileum und Colon typhöse Geschwüre im Stadium der Geschwürsreinigung. Im Lumen der Gallenblase waren keine Gallensteine. Die Gallenblasenwand war überall dünn und gleichmäßig. Innen zeigte die Mucosa ein feines Netz von Schleimhautfalten. Entzündliche Veränderungen waren makroskopisch an keiner Stelle zu sehen. Mikroskopisch erweist sich der Aufbau der Wandung in allen Teilen regelrecht. An keiner Stelle finden sich Geschwüre. Die Mucosa und Subserosa sind stark hyperaemisch. In den Schleimhautfalten ist an einigen Stellen der Kernreichtum mäßig vermehrt. Es handelt sich um Plasmazellen und Lymphocyten. Hier und da sieht man auch in geringer Zahl polymorphkernige Leucocyten. Sie liegen aber nie in größeren Infiltrationen zusammen. Das Epithel fehlt den Schleimhautfalten fast überall. Dort, wo es erhalten, sieht man oft sehr deutlich die Durchwanderung von Leucocyten. Bei Cresyviolettfärbung finden sich vereinzelt kleinere Bakterienhäufchen in loser Berührung mit den Schleimhautfalten. Die oberen Schichten der Mucosa enthalten einzeln liegende gramnegative Stäbchen. In den erweiterten Kapillaren und in ihrer Umgebung wurden niemals Bacterien gefunden. Die Entzündung betraf also nur die oberflächlichen Schichten der Mucosa und wäre vollkommen rückbildungsfähig gewesen. Die Epithellosigkeit dürfte zum größten Teil auf postmortale Veränderungen zurückzuführen sein.

Bei dem 2. Befunde handelt es sich um eine Infektion mit Paratyphus B. Bazillen. Der Patient, der vor einem halben Jahre wegen eines Ulcus duodeni in ärztlicher Behandlung war, erkrankte vor 3 Wochen unter septischen Erscheinungen. Er wurde nach der Einlieferung in die Krankenanstalt sofort wegen eitriger Cholezystitis operiert. Während der Operation erfolgte der Exitus. Die Gallenblase war gänseeigroß und in der Umgebung verwachsen. Bakterio-

logisch wurden in der Gallenblase, in der Milz und im Knochenmark Paratyphus B. Bazillen nachgewiesen. Bei der Sektion fanden sich ältere gereinigte Geschwüre im Ileum und Coecum. Die Gallenblase war prall gefüllt und auf Druck entleerte sich keine Flüssigkeit. Die Wand war namentlich im Fundus stark verdickt, von grauweißem Aussehen. Die Innenfläche erschien blaß, graugelblich und ohne Defekte. Als Inhalt der Gallenblase fanden sich zahlreiche erbsen — bohnengroße Steine und eine dünnflüssige, gelbgallige Flüssigkeit. Ein kirschgroßer Stein saß im Eingang des Cysticus. Mikroskopisch zeigt sich die Wand der Gallenblase hochgradig oedematös, besonders in den äußeren Teilen. Eine Trennung ist hier zwischen tunica fibrosa, serosa und subserosa nirgendwo mehr durchzuführen. Ueberall sieht man Reste von Fibrin und wucherndes Granulationsgewebe, bestehend aus Fibroblasten, Histiocyten und sprossenden Kapillaren. Dazwischen liegen außerhalb der Kapillaren massenhaft gut erhaltene Erythrocyten. An vielen Stellen sieht man auch starke Rundzelleninfiltrate, bestehend aus Plasmazellen und Lymphocyten. Leucocyten finden nich nur ganz vereinzelt. Auch die inneren Schichten weisen starke Veränderungen auf. An den meisten Stellen ist die muskularis erhalten, aber in der Mitte der Gallenblase fehlt sie in größerer Ausdehnung ganz. Die Mucosa zeigt ein sehr verschiedenes Bild. Dort, wo sie erhalten ist, sieht man sie überall von Plasmazellen und Histiocyten infiltriert. Zuweilen erscheint die Schleimhaut etwas gewuchert. An vielen Stellen ist sie durch den entzündlichen Prozeß teilweise, ab und zu ganz zerstört. Bei der Bacterienfärbung finden sich nur selten einzelne gramnegative Stäbchen der Schleimhaut anliegend. Vereinzelt sieht man auch einige Bacterien in der obersten Randschicht des Gewebes.

Trotzdem es also in den beiden Fällen zu entzündlichen Veränderungen gekommen ist, die im Fall 2 die ganze Wanddicke ergreifen, finden sich die Bacterien nur im Lumen und in der obersten Mucosaschicht. Ein größerer Bacterienherd hat sich nirgends in der Wandung gebildet. Auch in den Kapillaren und in ihrer Umgebung konnten an keiner Stelle Bazillen gefunden werden. Im Falle 2 ist beachtenswert, daß hier die Steine sicher vor der typhösen Erkrankung vorhanden waren.

Die zahlreich bestehenden Unklarheiten in der Beziehung der Typhusbazillen zu den Gallenwegen hat man schon seit Jahrzehnten experimentell zu klären versucht. Es gelingt leider nicht, bei Tieren ein dem menschlichen Typhus analoges Krankheitsbild zu erzeugen. Deshalb können die Ergebnisse dieser Tierversuche nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden. Als Infektionsweg wurde von den meisten Forschern, so von Doerr, Chiralonza, Blumenthal, Weinfurter die intravenöse Injektion gewählt. Arai injectierte Kaninchen die Typhusbazillen ins Knochenmark, Web Johnson in die Milz. Pfannenstiel verfütterte Paratyphusbazillen

bei Mäusen, nachdem er den Magensaft vorher neutralisiert hatte und konnte so länger dauernde Infektionen hervorrufen. Die Bazillen waren nach diesen experimentellen Infektionen fast regelmäßig in der Gallenblase nachzuweisen. Um den Weg des Eindringens in die Blase zu klären, unterband Chiralonza bei Kaninchen den ductus cysticus und injecierte Typhusbazillen intravenös. Er konnte dann die Bazillen in der Gallenblase nachweisen und glaubte durch seine Versuche die Ansicht Kochs, daß die Gallenblaseninfektionen durch Wandembolien entstehen, beweisen zu können. Die Ergebnisse Dörrs, der bei gleichen Versuchen 5 Tage zwischen Operation und Injektion wartete und dann den Gallenblaseninhalt stets steril fand, deutete er dahin, daß die Gefäße in der Zwischenzeit verödet seien. Aber die Versuche Chiralonzas sind auch nicht beweiskräftig, da der Gallenblaseninhalt meist blutig war und aus den eröffneten Blutgefäßen Bazillen ohne weiteres in die Gallenblase gelangen können. Blumenthal fand bei seinen Nachuntersuchungen, bei denen er in verschiedenen Abständen nach Unterbindung des ductus cysticus injecierte, teils positive, teils negative Resultate. Er nimmt aber an, daß in den positiven Fällen die Keime aus der eröffneten Blutbahn eingeschwemmt seien. Schulz glaubte, daraus, daß er Typhusbazillen schon 15 Sekunden nach der Injektion in der Gallenblase fand, schließen zu können, daß die Bazillen nur durch die Wandkapillaren in die Gallenblase gelangt seien können. Diese Schlußfolgerung ist aber sicher unrichtig, denn die Blut- und Gallekapillaren sind nur durch eine einfache Endothel und Leberzellschicht von einander getrennt. Der Uebergang kann hier ebenso leicht erfolgen, als vom Blutwege direkt in die Gallenblase. Die an außerordentlich großem Material und sehr exakt ausgeführten Untersuchungen der Amerikaner Mayer, Nelson, Feusier und ihrer Mitarbeiter klären den Infektionsweg bei Kaninchen und Meerschweinchen. Sie geben außerdem viele weitere bedeutsame Aufschlüsse über die Beziehungen der Typhusbazillen zu den Gallenwegen. Die Experimente zeigen, daß der Uebertritt der Bazillen in die Gallenwege mit größter Wahrscheinlichkeit abhängig ist von der Schädigung der Endothelien in der Leber durch Typhustoxine. Die Forscher laparatomierten normale und immunisierte Kaninchen und Meerschweinchen, legten in den ductus choledochus eine Kanüle ein, und schlossen darauf die Bauchhöhle. Nachdem die Tiere sich erholt hatten, injicierten sie große Dosen von Typhusbazillen intravenös. Sie fanden, daß die Zahl der ausgeschiedenen Bazillen abhängt von der Dose, der Virulenz und der Verletzung des Endothels, nicht von der sekretorischen oder detoxificierenden Tätigkeit der Leber. Wurden weniger als eine Milliarde Bazillen injiciert, so fanden sich in der, in zwei Stunden ausgeschiedenen Galle, die auf Platten verarbeitet wurde, nie mehr als 10 Keime. Bei größeren Injektionsdosen stieg ihre Zahl und betrug bei einer Injektionsdosis von 24 Milliarden

24 000 Bazillen. Die Keime erreichten die Gallenwege innerhalb von 5 Minuten. Die Hauptausscheidung fand in der Zeit von 5 — 15 Minuten statt. Immunisierte Kaninchen, bei denen zwischen Immunisierung und Injektion mehr als 10 Tage lagen, schieden regelmäßig bedeutend weniger Bazillen aus, als normale Tiere. Bei kürzerem Intervall traten umgekehrt viel mehr Bazillen über. Die Forscher schlossen, daß bei erstmaliger Injektion die Endothelgrenze in der Leber verletzt wird. Nach 10 Tagen bildet sich eine stärkere Schutzgrenze des Endothels, bei früherer Injektion hat es sich aber noch nicht regeneriert. Die Höhe des Agglutinationstiters war für die Stärke der Ausscheidung ganz ohne Bedeutung. Bei ganz wenigen Kaninchen fand trotz größter Injektionsdosen kein Uebertritt der Bazillen in die Galle statt. An Meerschweinchen wurden gleiche Versuche ausgeführt. Sie zeigten dieselben Ergebnisse noch deutlicher. Solange die injecierten Dosen gering waren, drangen überhaupt keine Bazillen in die Gallenblase ein. Nach 2 Stunden hatten sich die meisten Kupferzellen mit Typhusbazillen beladen. Die Zahl der Keime nahm im peripheren Blut immunisierter Tiere viel schneller ab, als bei normalen. Um mit Sicherheit den Weg des Eintritts feststellen zu können, untersuchten die Forscher die Gallenblase von 132 Kaninchen zu verschieden langer Zeit nach der intravenösen Injektion genau histologisch und bacteriologisch. Sie konnten nachweisen, daß es bei 25% der Tiere zu einer Infektion der Gallenbase durch Wandembolien kommt, Der Gallenblaseninhalt konnte nach 5 Stunden steril sein, während die Wand tausende von Typhusbazillen enthielt. Histologisch fanden sich in diesem Stadium erweiterte Kapillaren, Leucocytenherde und in den Endothelien Typhusbazillen. Nach 24 Stunden waren in der Spitze einzelner Zotten Blutungen, später lokale Nekrosen. In diesem Zustande konnte die Blase schon Millionen Bacterien enthalten. Bei direkter Infektion der Gallenblase mit großen Bacteriendosen konnten die Forscher niemals die lokalen Nekrosen der Zotten nachweisen. Es kam hier nur zu einer katarrhalischen Cholecystitis, und die Typhusbazillen drangen nur in die Lymphbahnen, niemals in die Blutkapillaren. Bei Meerschweinchen kam es dagegen niemals zu Kapillarembolien. Die Ursache, weshalb es bei Kaninchen in einem Teil der Fälle zur Infektion durch Wandembolien kommt, ist nicht geklärt. Sehr häufig verursachen die Typhusbazillen in der Gallenblase der Kaninchen und Meerschweinchen eine Entzündung, zuweilen dringen nur wenig Bazillen ein, so daß sie rasch fortgespült werden, ohne eine Entzündung zu verursachen. Ob Typhusbazillen bei einem mehrtägigen Verweilen in der Gallenblase der Kaninchen keine Entzündung hervorzurufen brauchen, geht nicht sicher aus den experimentellen Untersuchungen hervor.

Ueberblickt man das Ergebnis, der hier mitgeteilten Untersuchungen, so ergibt sich folgendes. Die Bazillen gelangen während

eines akuten Typhus regelmäßig in die Gallenblase. Als den Infektionsweg muß man beim Menschen fast ausschließlich den haemato-hepatogenen Weg betrachten, da trotz der zahlreichen Beobachtungen ähnliche Befunde, wie Wandembolien, kaum gefunden worden sind. Die Typhusbazillen rufen häufiger, als man gewöhnlich annimmt, eine leichte katarrhalische Entzündung hervor. Makroskopisch sichtbare Veränderungen, wie Ulcerationen oder starke eitrige Cholecystitiden sind dagegen selten. Die physiologische Funktion der Gallenblase ist sehr häufig beeinträchtigt, wie die Beobachtungen Westphals zeigen. In einem Teil der Fälle kommt es aber nicht zur Entzündung der Gallenblase, trotzdem die Bazillen dort sicher länger verweilen. Dies erscheint sehr eigenartig. In Organen, die ähnlich wie die Gallenblase gebaut sind und sich rhythmisch entleeren, so z. B. in der Harnblase, siedeln sich Keime sehr schwer an, so lange die Funktion des Organes normal ist; haften sie aber, dann kommt es auch unbedingt zur Entzündung. Man könnte daran denken, daß die Ursache für das reaktionslose Verweilen in einem besonderen biologischen Verhalten der Typhusbazillen begründet sei. Im Tierexperimente verursachen die Typhusbazillen ebenso wie andere Keime, z. B. Kolibazillen, Staphylokokken und Streptokokken bei längerem Verweilen unbedingt Entzündungen der Gallenblase. (Dörr-Koch.). Beobachtungen beim Menschen haben in diesem Punkte keine Klarheit gebracht. Aschoff berichtet zwar von der Untersuchung einer größeren Anzahl von Gallenblasen bei Infektionskrankheiten. In vielen Fällen wurden Staphylo-, Strepto- und Pneumokokken in der Gallenblase gefunden. Aber man weiß nicht, ob sie nicht nur ganz vorübergehend dort anwesend waren, und ihr Vorhandensein etwa einer Bacteriurie gleichzusetzen ist. Vielleicht gelangten sie auch erst postmortal in die Gallenblase.

Man könnte daran denken, daß es vielleicht Besonderheiten in der physiologischen Funktion der Gallenblase sind, die den Typhusbazillen ein Verbleiben ermöglichen, ohne daß es zur Entzündung in diesem Organ kommt. Die Durchspülung der Gallenblase ist sicher nicht so gut wie die der Harnblase, da ihre Funktion in erster Linie in der Konzentration der Lebergalle besteht. Weiter erscheint es nicht möglich, daß die Gallenblase sich wegen der Fixierung im Leberbett völlig entleert. (Aschoff). Die Bazillen werden also nicht so leicht aus der Gallenblase fortgeschwemmt, und es erscheint deshalb sehr wohl möglich, daß sie hier viel leichter und länger verweilen, als in der Harnblase. Warum es aber dann nicht zur Entzündung kommt, dafür findet sich auch im physiologischen Verhalten der Gallenblase keinerlei Erklärung. Die Untersuchungsergebnisse von Mayer und Nelson lassen an andere Deutung denken. Sie zeigen, daß in Tierexperimenten ganz verschieden große Mengen von Bazillen in die Gallenblase übertreten. Dies ist abhängig von der Dosis und Virulenz der injecierten Bazillen und weiter von

der Reaktionsfähigkeit des Organismus, besonders des reticuloendothelialen Systems. Auch bei Menschen dürfte die Zahl der übertretenden Bazillen von diesen Momenten abhängen. Es ist nun sehr gut möglich, daß der Grad der Entzündung der Gallenblase zum großen Teile von der Menge und der Virulenz der übertretenden Keime abhängt. In einigen Fällen, in denen nur wenige Bazillen in die Gallenblase gelangen, wird es nur zu einer Bacteriocholie kommen. Daß es in anderen Fällen trotz des längeren Verweilens der Bazillen in der Gallenblase zum Teil nicht zu Entzündungserscheinungen kommt, kann durch die Beschaffenheit der Galle bedingt sein. Bei mäßig großem Uebertritt können sich Bakterien wegen der leicht baktericiden Eigenschaften der Galle vielleicht nicht wesentlich vermehren und darum auch keine Entzündungen hervorrufen. Andererseits reichen die baktericiden Kräfte nicht aus, um die Bazillen sofort zu vernichten und dadurch wird eine gewisse Zeit ein reaktionsloses Fortwuchern möglich. Bei denjenigen akuten Typhusfällen, bei denen größere Mengen hochvirulenter Typhusbazillen übertreten, wird es zu mehr oder minder starken Entzündungen kommen. Bestehende Gallenstauung, frühere Entzündungen und Gallensteine werden die Art und Stärke beeinflussen. Für die Richtigkeit dieser letzten theoretischen Ueberlegung ist ein Beweis nicht erbracht und sie bedürfen weiterer Untersuchungen.

Bei einer größeren Anzahl der Typhuserkrankungen schwinden die Bazillen nicht wieder aus der Gallenblase. Dieses Organ wird vielmehr zur dauernden Wucherungsstätte und zum Herde der Dauerausscheidung. Die Zahl der veröffentlichten Sektionsbefunde von Typhusbazillenausscheidern ist nicht gerade gering, doch sind die Angaben bei der Mehrzahl der Fälle sehr ungenau. Die Meinungen über die in der Gallenblase bestehenden Veränderungen und die daraus gezogenen Folgerungen sind teilweise irrig. Es soll deshalb zunächst eine kurze Uebersicht der bisher mitgeteilten Sektionsbefunde und Cholecystectiomien bei Typhusträgern gegeben werden. Die Zusammenstellung der Cholecystectomien macht keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da hier oft kein pathologisch-anatomischer Befund angegeben wurde, und sich deshalb eine Mitteilung erübrigte. Die Veröffentlichung dieser Fälle geschah nämlich oft aus anderen Gesichtspunkten.

Tabelle I.

Nur makroskopisch untersuchte Sektionsfälle.

	Bakteriologisches Untersuchungsergebnis auf Typhusbazillen in					Makroskopische Untersuchungsbefund	Ausscheidungsdauer
	Gallenblase	Leber	Milz	Knochenmark	Steine in der Gallenblase		
Nieter u. Liefmann	+				+	Angabe fehlt	unbekannt
Müller	+	+	−	+	+	„ „	längere Zeit
	+	+			Angabe fehlt	„ „	unbekannt
Mayer	−	+			Angabe fehlt	„ „	10 Jahre
Brückner	−	−	−		fehlt	„ „	3/4 Jahre
Metz 1911	+	−			+	„ „	unbekannt
Metz 1912	−	−			−	„ „	16 Monate
Landau 1906	+	+	+		+	„ „	3 Jahre
Bernhuber	+	+			fehlt	„ „	22 Jahre
Blumenthal	+				fehlt	Makroskopisch keine Veränder.	Ang. fehlt
Grimme	+		+		+	Entzünd. + Ca.	unbekannt
Böttcher	+	+	+		fehlt	Entzündung	1 Jahr
Böttcher	+		+	−	fehlt	Entzündung	1½ Jahr
Böttcher	+				fehlt	Entzündung	8 Jahre
Günther u. Böttcher	+	−	−	+	fehlt	Entzündung	unbekannt
Dehler	+	+			+	Entzündung	über 4 Jahre
Göbel	+	−	−		+	Entzündung	2½ Jahre
Müller	+				+	Entzündung	über 1 Jahr
Metz	+				+	Entzündung	unbekannt
Landau 1909	+	−	−	+	+	Makroskopisch keine Entzünd.	unbekannt

Tabelle II.

Makro- und mikroskopisch untersuchte Sektionsfälle.

	Bakteriologisches Untersuchungserg. auf Typhusbazillen in				Steine in der Gallenbl.	Makroskopischer Untersuchungsbefund	Mikroskopische Untersuchungsbefund	Ausscheidungsdauer
	Gallenblase	Leber	Milz	Knochen-				
Levy u. Kayser	+	+	+		+		Entzündung	3 Jahre
Loele	+	−	−		+	Entzündung	Entzündung	3 Monate
Kamm	+					keine Entz	keine Entz.	1½ Jahre
Kamm	+	+	+	+	+	Entzündung	Entzündung	7 Jahre
Bindseil	+	+	−	−	+	fehlt	Entzündung	6 Jahre
Messerschmidt	+	+			+	Entzündung	Entzündung	5½ Jahre
Goebel	+	+	−			Ang. fehlt	Entzündung	11 Jahre
Knauer	+	+			+	Angabe fehlt	Keine sichere Angabe möglich da das Material schlecht fixiert	Angabe fehlt
Knauer	+	−			+	„	„	„
Knauer	+	−			+	„	„	„
Knauer	+	−			+	„	„	„
Knauer	+				+	„	„	„
Knauer	−	−			+	„	„	„
Knauer	−	−			+	„	„	„
Knauer	−	−			+	„	„	6½ Jahre
Knauer	−	−			+	„	„	6½ Jahre

Tabelle III.

Befunde bei Cholecystektomien.

Name des Autors	Bakteriologisches Untersuchungsergebnis auf Typhusbazillen in der Gallenblase	Steine in der Gallenblase	Makroskopischer Untersuchungsbefund	Mikroskopischer Untersuchungsbefund
Dehler	+	+	Angabe fehlt	Angabe fehlt
Blumenthal	+	+	„	„
Fromme	+	+	„	„
Fromme	+	+	„	„
Brückner	+	+	„	„
Brücknnr	+	+	„	„
Grimme	+	+	Entzündung	„
Blumenthal	+	+	„	„
Dehler	+	+	„	„
Dehler	+	+	„	„
Dehler	+	—	„	„
Dehler	+	+	Angabe fehlt	„
Reisinger	+	+	Entzündung	„
Dörr	+	+	„	„
Dubs	+	+	„	„
Lorey	+	+	„	„
Lodz	+	+	„	„
Brückner	+	+	Angabe fehlt	Entzündung
Fränkel und Schottmüller	+	Angabe fehlt		Entzündung
Fraenkel	+	—	keine Entz.	keine Entz.
Küster und Günzler	+	Angabe fehlt	Entzündung	Entzündung
Küster und Günzler	+	Angabe fehlt	„	„
Stertenbrink	+	+	„	„
Stertenbrink	+	+	„	„
Stertenbrink	+	—	„	
Brückner	+	+	Angabe fehlt	Entzündung
Brückner	+	+	Angabe fehlt	„

In den vorhergehenden Tabellen wurden 3 mitgeteilte Sektionsfälle von Typhusträgern (Landau 1909, Kaiserslautern 1907 und Metz 1911) nicht aufgeführt. Die Angaben waren hier so ungenau und gering, daß es sehr zweifelhaft erschien, ob wirklich eine längere Ausscheidung von Typhusbazillen vorlag.

Ueber den Befund der Gallenblasenwandung bei den Fällen, die in den Tabellen aufgeführt sind, ist kurz zu bemerken, daß als Zeichen der stattgehabten Entzündung makroskopisch meist narbige Veränderungen in der Wand selbst und Verwachsungen in der Umgebung vorhanden waren. Der Befund in den mikroskopisch untersuchten Fällen war fast immer ungefähr der gleiche. Neben alten Narbengeweben in allen Schichten der Wandung fanden sich fast immer chronisch entzündliche Infiltrate, bestehend aus Plasmazellen und Lymphocyten. Zeichen akuter Entzündung wurden dagegen selten gefunden.

In den Fällen, in denen es zur Ausheilung der Bazillenausscheidung kam, ist leider niemals ein genauerer makro- und mikroskopischer Befund mitgeteilt. Es wäre nicht ohne Bedeutung, genaue Untersuchungen solcher Fälle zu besitzen, um zu sehen, ob die anatomischen Befunde dieser Gallenblasen sehr von den anderen, nicht ausgeheilten Fällen, abweichen. Man könnte denken, daß eine Ausheilung bei sehr geringen anatomischen Veränderungen noch möglich ist.

Es wurden hier in den Tabellen im ganzen 35 Sektionsberichte von Typhusträgern und 27 Berichte über cholecystektomierte Gallenblasen zusammengestellt. In 7 der mitgeteilten Sektionsfälle fanden sich keine Typhusbazillen in der Gallenblase. Dieses wurde in der Literatur schon wiederholt dafür angeführt, daß die Ausscheidungsherde bei Stuhlausscheidern öfter nicht in der Gallenblase, sondern in anderen Organen des Körpers sitzen und die Gallenblase ganz frei von Bazillen sein kann. In Wirklichkeit muß ein Teil der Befunde anders gewertet werden. 2 der Fälle Knauers, der Fall Brückners und des Untersuchungsamtes Metz müssen als Ausheilungen betrachtet werden. Hier konnte nämlich schon seit 6 Jahren bezw. 8 Monaten keine Bazillen mehr nachgewiesen werden, und auch bei der Sektion wurden sie in keinem Organe gefunden. Es bleiben also höchstens 3 Fälle übrig. Im Falle Mayer saß der Herd in der Leber, in dem einen Fall Kuttner im Pankreas und in einem Gallenstein, im anderen Fall Kuttner blieb der Herd unentdeckt. Der vorletzte Fall erscheint besonders beachtenswert. Trotzdem die Bazillen dauernd in den Darm ausgeschieden wurden, kam es zu keiner Infektion der Gallenblase. Dies ist ein Beweis dafür, daß die Bakterien nicht ascendierend in die Gallenblase gelangen. Aus den Fällen, in denen der Sitz der Dauerausscheidung außerhalb der Gallenblase war, geht ferner hervor, daß von solchen Herden kein Uebertritt ins Blut und von dort Ausscheidung durch die Leber-

galle in die Gallenblase erfolgt. Sonst hätten bei den Sektionen die Typhusbakterien dort gefunden werden müssen.

Es ist immer wieder behauptet worden, daß Gallenblasen der Typhusbazillenträger oft frei von jeder alten und frischen entzündlichen Veränderung wären. (Cristeller, Schottmüller, Fraenkel, Pick.). Uhlenhut und Huebener glauben dagegen, daß die Ursache für die monate- und jahrelange Bazillenausscheidung beim Typhus sowohl wie beim Paratyphus eine chronische Affektion der Gallenblase ist. Sieht man die hier zusammengestellten Fälle daraufhin durch, so muß man feststellen, daß die Behauptung, Veränderungen in den Gallenblasen von Typhusbazillenträgern seien selten, offenbar nicht richtig ist. Unter den 58 (nach Ausscheidung der 4 ausgeheilten) hier angeführten Fällen fehlt 3 mal jegliche Angabe über Veränderungen oder vorhandene Gallensteine. Bei den restlichen 55 Fällen ist 52 mal = 95% angegeben, daß Zeichen einer chronischen Entzündung vorhanden waren oder eine Cholelithiasis vorlag. In den Gallenblasen, die mehrere Gallensteine enthielten, hat sicher früher eine Entzündung stattgefunden, so daß sie auch als verändert zu betrachten sind. Eine akute Entzündung wurde dagegen nur in 8 Fällen gefunden.

In 45 Fällen = 74% waren Gallensteine vorhanden, 7 mal = 11,5% fehlten sie und 9 mal = 14,5% sind keine Angaben gemacht worden. Es ist viel darüber gestritten worden, ob die Steine primär in der Gallenblase vorhanden sind und dadurch eine Ansiedlung der Typhusbazillen begünstigen, oder ob die Bazillen selbst durch Ausfällung oder Entzündung zur Steinbildung führen. Schottmüller erklärt die Ansicht, daß Typhusbazillen häufig die Bildung von Gallensteinen veranlassen, für irrig. Fraenkel ist, speziell für Bazillenausscheider der gleichen Meinung. Er führt hierfür als hauptsächlcihe Begründung an, daß trotz der starken Abnahme der Typhuserkrankungen ein Zurückgehen der Cholelithiasis nicht zu bemerken sei. Diese Feststellung Fraenkels wird sicher richtig sein und beweist auch, daß die Typhusbazillen im allgemeinen keine aetiologisch große Bedeutung für die Bildung von Gallensteinen haben. Bei den Typhusträgern liegen aber besondere Verhältnisse vor, weil es hier zu stärkeren Entzündungen kommt. Die Zahl der Bazillenausscheider ist dann auch viel zu gering, als daß ihre Abnahme sich in der Gesamtzahl der Cholelithiasiskranken irgendwie bemerkbar machte. Dem Vorkommen der Typhusbazillen im Innern der Gallensteine wurde genügend Beachtung geschenkt. Es können aber keine Schlußfolgerungen daraus gezogen werden, da die Bazillen auch später in das Innere der Gallensteine gelangt sein können.

Die bakteriologische Untersuchung von anderen Organen fand in 26 der Sektionsfälle statt. In der Leber wurde bei 22 Untersuchungen 12 mal = 55%, in der Milz bei 13 6 mal = 38%, im Knochenmark bei 6 Fällen 3 mal = 50% Typhusbazillen gefunden.

In der Lunge, dem Pankreas und der Nebenniere gelang der Nachweis je einmal. Es wurden jedoch diese Organe so selten untersucht, daß man keine Schlüsse daraus ziehen kann. Der Fall, in welchem die Lunge Bazillen enthielt, wurde als Reinfektion aufgefaßt. Dem Vorkommen der Typhusbazillen in Organen außerhalb der Gallenblase ist in der Literatur bisher kaum Beachtung geschenkt worden.

Eine große Anzahl von Forschern, so Uhlenhut und Messerschmidt, Weinfurter, Venema, Lange und Roos, Emmerich und Wagner, Schulz, K. F. Mayer, N. M. Nelson, Feusier und Pfannenstiel versuchten im Tierexperimente einen Zustand ähnlich dem des menschlichen Trägerzustandes zu erreichen. Zum größten Teil wurden diese Versuche durchgeführt, um die Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung der Dauerausscheidung zu erproben. Ein Dauerverweilen der Bakterien kann bei den Tieren nicht im Anschluß an eine akute typhöse Erkrankung entstehen, weil es ein solches Krankheitsbild bei ihnen nicht gibt. Mit großer Regelmäßigkeit kam es zum Verweilen der Keime in der Gallenblase nach direkter intracystaerer Injektion großer Bazillenmengen. Mit Paratyphusbazillen konnte Pfannenstiel allerdings ein längeres Verweilen in der Gallenblase hervorrufen, nachdem es vorher zu einer allgemeinen Infektion des Körpers gekommen war. Emmerich und Wagner wiesen Typhusbazillen noch ein Jahr nach der Infektion in der Gallenblase nach. Nach intravenöser Injektion auch größerer Bazillenmengen schwinden die Keime in den meisten Fällen nach einiger Zeit wieder aus der Gallenblase. K. F. Mayer gibt auf Grund seiner zahlreichen Versuche an, daß bei dieser Infektionsart nur etwa 10—15% der Tiere zu Dauerausscheidern werden. Die Mehrzahl wird schon nach kürzerer Zeit bazillenfrei. Dies ist immer bei therapeutischen Versuchen an Bazillenträgertieren zu berücksichtigen. Bei den Versuchstieren war es immer zu starken Veränderungen in der Gallenblase gekommen. K. F. Mayer kommt in seinen Versuchen zu dem Schluß, daß die Dauer des Verweilens der Typhusbazillen im Tierkörper abhängt vom Grade der entstandenen Cholecystitis. Er hält es für möglich, daß gerade die Infektion durch Wandembolien leicht zur Dauerausscheidung neigt.

Bei 60—80% der Trägertiere war es zur Bildung von Gallensteinen gekommen. Hier ist es gewiß, daß die Steine durch die Typhusbazillen entstanden sind und nicht schon vorher vorhanden waren. Bei den Tieren ist es also so, daß die Typhusbazillen Entzündung hervorrufen und dann die gesetzten Veränderungen ein längeres Verweilen der Keime bedingen.

Die genaue Lokalisation der Typhusbazillen in den Gallenblasen der Typhusträger ist bisher sehr wenig untersucht worden, und auch in den Tierversuchen ist wenig darüber mitgeteilt. Die Klärung dieser Frage erscheint von großer Bedeutung. Besonders für die Ver-

suche zur Heilung der Bazillenträger ist es sehr wichtig, zu wissen, ob der Hauptwucherungsherd der Bakterien die Gallenblasenwand oder die Gallenflüssigkeit selbst ist. Man hat geglaubt, daß die Bazillenherde in der Gallenblasenwand sitzen und von dort dauernd die Galle inficieren. (Knauer). Unter allen hier mitgeteilten Veröffentlichungen wurde nur 7 mal eine Bakterienfärbung gemacht. 4 mal konnten die Typhusbazillen histologisch nachgewiesen werden. Sie lagen im Gallenblasenlumen und als einzelne Stäbchen und in kleinen Häufchen in der Mucosa. In einem Fall fanden sich zahlreiche kleine Bazillenherdchen in der Muskularis und bei einem anderen auch als einzeln liegende Bazillen in der Subserosa. Die Zahl der Untersuchungen ist also sehr gering. Um sicher entscheiden zu können, daß keine größeren Wucherungsherde in der Gallenblasenwand lokalisiert sind, müssen sehr zahlreiche Schnitte aus allen Teilen der Wandung genau durchgesehen werden. Das ist bei den wenigen bisherigen Untersuchungen kaum geschehen. Bei den eigenen nachfolgenden Untersuchungen wurde besonders Wert darauf gelegt, gerade diese Fragen genau zu klären. Weiter erschien es sehr wichtig, darüber Klarheit zu gewinnen, ob ein Fortbestehen akuter oder chronischer Entzündung für das Verweilen der Bazillen in der Gallenblase unbedingt erforderlich ist, oder ob die Keime in den narbig veränderten Gallenblasen ohne Reizerscheinungen fortwuchern können. Die Untersuchungen wurden genau in gleicher Weise durchgeführt wie bei den Gallenblasen der vorhin mitgeteilten akuten Typhusfälle.

Fall I:

Frau, 46 Jahre alt, bis 1923 gesund. 1923 Husten und Auswurf. 1924 Typhus. 1926 verstarb sie an einer Lungen- und Kehlkopftuberkulose.

Anatomische Diagnose: Lungen- und Kehlkopftuberkulose.

Befund der Gallenblase: Die Gallenwege sind durchgängig. Bei Druck entleert sich reichlich dünnflüssig, gelbliche Galle. Die Gallenblase ist klein und geschrumpft. Etwa in der Mitte ist die der Leber anliegende Wand in der tunica fibrosa auseinander getrennt, so daß hier zwei gleichgroße Lumina nebeneinander liegen. Im richtigen Gallenblasenlumen findet sich mäßig viel, dünnflüssige, fast eitrig aussehende Flüssigkeit und einige erbsengroße Cholesterinsteine. Die Schleimhautoberfläche hat eine gelbgrüne Farbe.

Bakteriologischer Befund: Im Gallenblaseninhalt und im Knochenmark Typhusbazillen positiv.

Die Gallenblase wird vom ductus cysticus mit Müllerformol gefüllt und gehärtet.

Histologischer Befund: Im Fundus der Gallenblase ist nirgends normale Schleimhaut vorhanden. Teilweise fehlen die Schleimhautfalten ganz und hier bildet dann kernarmes Narbengewebe die Innenschicht der Wand. An anderen Stellen bildet die Schleimhaut

grobe Falten, in denen das Bindegewebe stark vermehrt ist. Die tunica muskularis fehlt auf weiten Strecken vollkommen. Dort, wo sie vorhanden, ist sie stark aufgesplittert. An der Leberseite ist die Wand in den äußeren Schichten stark oedematös und etwa in der tunica fibrosa vollkommen auseinander gerissen. In dem umliegenden oedematösen Gewebe liegen reichlich Plasmazellen und Histiocyten. Im Gallenblasenlumen sieht man Reste von Fibrin mit wenigen polymorphkernigen Leucocyten, vereinzelten Plasmazellen und Histiocyten.

In der Mitte und im Halsteile der Gallenblase sind die inneren Wandschichten viel besser erhalten. An manchen Stellen fehlt allerdings auch hier die Schleimhaut. Hier bildet dann kernarmes Narbengewebe den Geschwürsgrund. Die Muskularis hat im allgemeinen normalen Bau und ist nur selten durch Narbengewebe ersetzt. Eine Trennung der tunica fibrosa, subserosa und serosa ist nirgends möglich wegen starker Bindegewebevermehrung.

Bei der Kresylviolettfärbung findet man überall im Innern der Gallenblase gram-negative Stäbchen, die der inneren Wandung locker anliegen. Aber auch in der oberflächlichen Mucosaschicht sieht man in vielen Schnitten Bakterien. Die Bazillen liegen im Lumen wie in der Mucosa einzeln oder in typischer Häufchenanordnung. An keiner Stelle aber hat sich ein größerer Wucherungsherd innerhalb der Wandung gebildet. Einmal wurden auch in der Subserosa einige Bazillen gefunden. Sie liegen hier in einem Lumen, das man für ein Lymphgefäß halten möchte.

Fall II:

Patientin seit 1922 in einer Irrenanstalt wegen Dementia praecox. 1924 schwere Erkrankung an Paratyphus B. Danach Dauerausscheiderin bis zum Tode. 1926 perniciöse Anaemie, die am 17. 6. 26 zum Tode führte.

Anatomische Diagnose: Anaemia perniciosa.

Bakteriologische Untersuchung: Kultur von Galleflüssigkeit und Knochenmark Paratyphus B. positiv.

Befund der Gallenblase: Die Gallenblase ist durch zarte bindegewebige Stränge mit der Nachbarschaft verwachsen und mäßig vergrößert. Bei Druck entleert sich ziemlich dünnflüssige, gelbbraune Galle. Im Innern finden sich 4 gut erbsengroße Cholesterinpigmentsteine. Die Gallenblasenwand erscheint nur im Fundus etwas verdickt.

Härtung der Gallenblase in Müllerformol in toto.

Mikroskopisch sind die inneren Wandschichten wenig verändert. Die Muskularis ist in dünnen, zarten Zügen angeordnet, und nur ganz selten fehlt sie an kürzeren Strecken vollständig. Die Mucosa ist überall dünn und in feinen Falten angeordnet. Auch die Stellen, an denen die Muskularis fehlt, sind von zarter Mucosa bedeckt. Nur die Schleimhautfalten erscheinen hier etwas niedriger.

Das Epithel fehlt der Mucosa fast überall, liegt aber noch teilweise im Lumen der Gallenblase. Der Zellreichtum der Falten ist nicht vermehrt. Die äußeren Wandschichten sind verdickt und bestehen aus ziemlich derben, kernarmen Narbengewebe. Eine Trennung der äußeren Wandschichten in Serosa, Subserosa und Fibrosa ist nicht möglich. An keiner Stelle der ganzen Wandung sieht man akut oder chronisch entzündliches Infiltrat.

Bei Kresylviolettfärbung findet man im Gallenblasenlumen der Schleimhaut anliegend massenhaft Stäbchen. Nach Gram färben sich die Bakterien nicht. Sie liegen teils einzeln, teils in Häufchen in einer strukturlosen Masse. Auch in den oberflächlichen Schleimhautfalten sieht man in vielen Schnitten einzeln liegende aber auch zu kleinen Häufchen angeordnete Bazillen. Die tieferen Wandschichten sind vollkommen frei von Typhusbazillen. Beziehungen zu den Kapillaren wurden an keiner Stelle gefunden.

Fall III.

Die Kranke machte vor 20 Jahren einen Paratyphus durch und wurde jetzt wegen cholecystitischer Beschwerden operiert. Die Gallenblase wurde in Formalin gehärtet und dem Institut zur Untersuchung überwiesen.

Die bakteriologische Untersuchung hatte vorher in der Galle Paratyphus positiv ergeben.

Befund der Gallenblase: Die Gallenblasenwand ist überall hochgradig verändert. Normale Schleimhaut findet sich nirgends. An ihre Stelle ist Narbengewebe getreten, dessen Kernreichtum sehr verschieden ist. Vereinzelt ist das Narbengewebe wieder von Epithel überzogen. Oft sind Drüsenschläuche gewuchert, die zuweilen bis in die tunica fibrosa reichen. Die Luschkarschen Gänge sieht man oft stark vermehrt und erweitert. An einigen Stellen finden sich Geschwüre, welche die Muskularis ganz durchbrochen haben und bis weit in die tunica fibrosa reichen. Den Geschwürsgrund bildet hier Narbengewebe, das starke Rundzelleninfiltrationen aus Lymphocyten und Plasmazellen zeigt. Die Muskularis ist dort, wo sie nicht fehlt, stark aufgesplittert. Die tunica fibrosa und Subserosa erscheinen verdickt und das Bindegewebe in ihnen stark vermehrt. In allen Wandschichten finden sich starke Lymphocyteninfiltrate, besonders stark aber um die gewucherten Luschkarschen Gänge. Hier liegen die Lymphocyten manchmal in Häufchen so dicht angeordnet, daß man ganz den Eindruck von Lymphdrüsen hat. Bei Elasticafärbung sieht man die elastischen Fasern in der Muskularis und in der tunica fibrosa besonders reichlich vermehrt. Dort, wo die Muskulatur durch Narbengewebe ersetzt, besteht dies fast nur aus elastischen Fasern.

Bei Bakterienfärbung finden sich in manchen Schnitten zwischen Schleim und abgestoßenen Epithelien gramnegative Stäbchen. Vereinzelt sieht man auch in der oberflächlichen Mucusa-

schicht einige Keime. Richtige Bakterienhäufchen und Zeichen frischer Entzündung wurden an keiner Stelle gefunden.

Fall IV.

Zuletzt sei noch der Sektionsbefund mitgeteilt, bei dem aus äußeren Gründen keine bakteriologische Untersuchung durchgeführt werden konnte. Die Bazillenausscheidung kam bei der Trägerin wahrscheinlich spontan zum Erlöschen. Die Gallenblase wurde trotzdem genau untersucht, hauptsächlich, um zu sehen, ob Besonderheiten an Wandveränderungen vorhanden waren, die das Aufhören der Bazillenausscheidung erklären. Die Patientin hatte 1921 Typhus. Danach Dauerausscheiderin. 1923 wegen Depressionen in eine Irrenanstalt überführt. Hier waren Stuhluntersuchungen immer negativ. 1925 Lungentuberkulose. Einige Monate ante mortem starke Durchfälle.

Sektion außerhalb des Institutes.

Anatomische Diagnose: Alte Lungentuberkulose. Im Darm Dysenteriegeschwüre.

Befund der Gallenblase: Im Bereich der Gallenblase sind nirgendwo Verwachsungen. Im Anfangsteil des hepatikus findet sich ein erbsengroßer, schwarzer Stein. Die Gallenblase ist geschrumpft und durch mehrere vorspringende bindegewebige Leisten in mehrere Kammern geteilt. Die Kammern sind prall gefüllt durch 6 weiche Cholesterinpigmentsteine, die der Wandung überall fest anliegen. Nach Entfernung der Steine ist die Innenfläche der Wandung weiß, narbig, nirgendwo gallig verfärbt. Zwischen den Gallensteinen und der Blasenwand findet sich teilweise eine dünne Schleimschicht. Im mikroskopischen Bilde sieht man, daß die tunica muskularis fast überall zerstört ist. Die Wandung besteht nur aus kernarmem, derbem Narbengewebe. Etwa in der Schicht der tunica fibrosa ist das Gewebe sehr reich an elastischen Fasern. An einigen Stellen liegt zwischen dem Narbengewebe ein Infiltrat, hauptsächlich aus Lymphocyten, daneben aus Plasmazellen und Histiocyten bestehend. Leucocyten finden sich nur ganz vereinzelt. Im Halsteile der Gallenblase liegen an der Innenseite der Wandung, rings umschlossen von Narbengewebe, einige kleine Steine, die in ihren äußeren Schichten zum Teil sehr kalkreich sind.

Bei der Kresylviolettfärbung wurden nirgends, auch nicht in den Gallensteinen, Bakterien gefunden. Für das Ausheilen der Bazillenausscheidung ist wahrscheinlich von Bedeutung, daß der ductus cysticus verlegt war, so daß keine Galle mehr in die Gallenblase gelangte und so der gute Nährboden fehlte.

Es konnten also in den genau untersuchten Fällen nirgends Wucherungsherde in der Gallenblasenwandung gefunden werden. Die Hauptmasse der Bakterien lag in der Lichtung der Gallenblase und in oberflächlicher Berührung mit der Wand. Außerdem wurden einzelne Bazillen auch in den oberflächlichen Wandschichten ge-

funden. Niemals waren sie aber in der Wandung zu einem größeren Herde angeordnet. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Bazillen postmortal in die Lymphbahnen der obersten Wandschichten eindringen und sich dort auch öfter zu typischen Bazillenhäufchen vermehren.

Nach den vorherigen Befunden ist es sicher, daß die Ursache der Dauerausscheidung nicht ein Wandabsceß ist, von dem die Galle dauernd von neuem infiziert wird. Die Typhusbazillen wuchern vielmehr im Innern der Gallenblase, wo sie in der Gallenflüssigkeit einen guten Nährboden finden.

Der veröffentlichte Fall II erscheint besonders beachtenswert. Die Gallenblasenwand war hier narbig verändert, dagegen fanden sich an keiner Stelle akut oder chronisch entzündliche Infiltrate. In der Literatur sind 2 vorhin angeführte Fälle mitgeteilt, in denen ebenfalls keine entzündlichen Infiltrationen vorhanden waren. Im Falle Fraenkels waren auch keine alten, narbigen Veränderungen zu finden, im Fall Kamm fehlen darüber sichere Angaben. Wenn die Zahl der Fälle, in denen trotz dauernder Anwesenheit von Typhusbazillen keine Zeichen akuter oder chronischer Entzündung, sondern nur alte, narbige Veränderungen gefunden wurden, auch gering ist, so beweisen sie doch, daß die Fortdauer der Entzündung nicht Bedingung für ein dauerndes Verweilen in der Gallenblase ist. In den Gallenblasen, in denen man entzündliche Zelleninfiltrate fand, waren auch immer zu gleicher Zeit Gallensteine vorhanden. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die Ursache der entzündlichen Reizung nicht die Typhusbazillen, sondern die Gallensteine sind. Die Typhusbazillen bilden offenbar je nach dem Stande der Immunisation einen ganz verschiedenen Reiz für die Gallenblase. Während des akuten Typhus ist, wie im ersten Teil der Arbeit gezeigt, bei starkem Uebertritt der Keime, sehr häufig ein entzündlicher Reizzustand der Gallenblasenschleimhaut vorhanden. Diese Entzündung geht aber meist rasch zurück, ohne dauernde Veränderungen zu hinterlassen. Bei längerem Verweilen kommt es aber so gut wie immer zu stärkeren Entzündungen, wie die narbigen Veränderungen der Gallenblasenwand der Bazillenträger zeigen. Ein Fortbestehen der Entzündung erscheint aber für ein Dauerverweilen der Keime durchaus nicht notwendig. Ebenso wie im Darm der Typhusträger rufen die Bazillen in der Gallenblase keine Krankheitserscheinungen mehr hervor.

Die Frage, ob die Bildung von Gallensteinen, die bei fast allen Dauerausscheidern gefunden wurden, durch die Typhusbazillen verursacht werden kann, ist nach dem vorhin Dargelegten auch entschieden. Da die Keime oft entzündliche Veränderungen verursachen, so können sie auch die Steinbildung bewirken. Die Tierversuche, bei denen man ein vorheriges Vorhandensein von Steinen ausschließen kann, zeigten auch fast immer die Entstehung von Steinen bei Dauerausscheidern und bestätigen somit die Möglichkeit

der Gallensteinbildung durch Typhusbazillen. Andererseits ist es aber sicher, daß schon bestehende Gallensteine eine Ansiedlung der Typhusbazillen und eine erneute Entzündung begünstigen.

Die histologische Untersuchung von Leber, Milz und Knochenmark, in denen bakteriologisch Bazillen nachgewiesen wurden, konnte leider auch in den eigenen Fällen nicht erfolgen, da kein Material aufbewahrt war. Es ist offenbar, daß bei Typhusträgern außer in der Gallenblase auch in anderen Organen des Körpers fast immer Typhusbazillen nachgewiesen werden. Auch in den Fällen, in denen die Bazillenausscheidung schon jahrelang bestand, fanden sich noch Keime in der Leber, Milz und im Knochenmark. Es kommt also in diesen Organen auch nach langer Zeit nicht zum Absterben der Bazillen. Es drängt sich die Frage in den Vordergrund, in welchem Verhältnis die Wucherungsstätte der Bazillen in der Gallenblase und die Herde im übrigen Körper zu einander stehen, vor allem, ob von diesen auch eine Bazillenausscheidung stattfinden kann. Verschiedentlich ist an diese Möglichkeit gedacht worden. (Madelung). Web Johnson nimmt sogar als eigentlichen Herd der Dauerausscheidung die Milz an. Von hier aus soll die Galle dauernd neu infiziert werden. Für die Richtigkeit dieser Auffassungen ist bisher keinerlei Beweis erbracht worden. In der Literatur fand ich nirgendwo eine Angabe, daß es gelang, Typhusbazillen aus dem Blute von Dauerausscheidern zu züchten. Wäre es richtig, daß die Bazillen sich dauernd oder zeitweise in der Blutbahn befänden, so müßten sie sich rein saprophytär für den Wirtsorganismus umgewandelt haben. Mit der heutigen Auffassung der Reaktionsweise des menschlichen Körpers auf Typhusbazillen würde aber in keiner Weise übereinstimmen. Schottmüller sagt darüber: „Die Einwanderung von Typhusbazillen in die Blutbahn ist also unbedingt als ein den Körperorganismus in spezifischer Weise krankmachendes Ereignis, als ein Infekt anzusehen. Es ist kein irlevantes Vorkommnis und dem Auftreten im Darm gleichzusetzen." Man könnte sich ja vorstellen, daß die Bazillen im Trägerorganismus serumfest würden. Es fehlt aber hierfür jeder Beweis. Aber selbst, wenn es der Fall wäre, würde das reticuloendotheliale System der Ausscheidung eine starke Schranke entgegensetzen. Die Tierversuche von K. F. Mayer sind eine große Stütze für die Auffassung, daß Typhusbazillen nicht im Blute der Bazillenträger kreisen können. Sie zeigten nämlich, daß immunisierte Tiere die in die Blutbahn eingespritzten Keime sehr rasch vernichten, viel schneller als nicht geimpfte Tiere. Die Stärke der Gruber-Widal'schen Reaktion war dabei nicht von Bedeutung, vielmehr schien die Reaktionsbereitschaft des reticuloendothelialen Systems ausschlaggebend. Endgültige Klarheit in diesem Punkte könnte eine häufige Blutuntersuchung auf Typhusbazillen bei Bazillenträgern bringen.

Beim Paratyphus scheinen die Bazillen nach L. Pick rein saprophyter im Blute kreisen zu können. Aber auch hier wurden, so weit bekannt, aus dem Blute von Bazillenträgern nie Keime gezüchtet. Es fehlt also auch hier der Beweis, daß wirkliche krankheitserregende Paratyphusbazillen sich im Blute von Bazillenträgern befinden können.

Die Ursache, die den Typhusbazillen ein dauerndes Verweilen in der Leber, Milz und dem Knochenmark ermöglicht, ist vorläufig durchaus unklar. Es wäre interessant zu wissen, ob bei Menschen, die früher am Typhus erkrankt waren und nicht zu Dauerausscheidern wurden, zuweilen Bazillen in den vorgenannten Organen gefunden werden können.

Wenn die Bazillenausscheidung aus Leber, Milz und Knochenmark nicht möglich erscheint, so spricht nichts dagegen, daß dies von Orten, die mit den Gallenwegen in direkter Verbindung stehen, geschehen kann. So scheint häufig die Ausscheidung von den großen Gallenwegen der Leber vorzukommen. Hier müssen die Entstehungs- und Entwicklungsmöglichkeiten von Bazillenherden ähnlich wie in der Gallenblase sein. Darum ist eine Cholecystektomie oft zwecklos, wie zahlreiche entsprechende Veröffentlichungen von Chirurgen zeigen.

Ueber die Actiologie des Typhusbazillenträgertums ist bisher sehr wenig bekannt. Für eine Klärung dieser Frage erscheinen zwei Dinge besonders beachtenswert. Die Gallenblase der Bazillenausscheider ist so gut wie immer entzündlich verändert, enthält fast immer Gallensteine, und ferner ist die Zahl der Frauen etwa 3 mal so groß als die der Männer. Das Verhältnis der Frauen zu den Männern bei den cholecystitischen Erkrankungen ist genau das gleiche. Daraus geht doch sicher hervor, daß eine Störung der physiologischen Funktion der Gallenblase für das Haftenbleiben der Bazillen mit verantwortlich ist. Die Entleerung der schwielig veränderten Gallenblase ist stark gestört und außerdem ist ihr Konzentrationsvermögen fast ganz aufgehoben. (Kath und Schönholz). Es ist klar, daß dies die Ansiedlung der Bazillen begünstigt. Gleichzeitig vorhandene Gallensteine müssen ebenso wirken. Die gestörte Konzentrationsfähigkeit wirkt dadurch begünstigend, daß bactericide Kräfte nicht in wirksamer Stärke einwirken können.

Die Tierversuche, in denen bei Dauerausscheidern immer entzündliche Veränderungen vorhanden waren, stützen die Bedeutung dieser Dinge noch mehr. Fassen wir das Ergebnis der mitgeteilten Veröffentlichungen und der Befunde zusammen, so erscheint für die Frage der Beziehungen der Typhusbazillen zu den Gallenwegen und die Entstehung der Bazillenträgerschaft folgendes von Bedeutung:

1. Die Typhusbazillen gelangen während eines akuten Typhus regelmäßig auf dem haemato-hepatogenen Wege in die Gallenblase.

2. Die Bazillen verursachen dort in der Mehrzahl der Fälle entzündliche oder funktionelle Veränderungen, die sich vollkommen zurückbilden können.
3. In 3—5% der Fälle kommt es zu einem dauernden Verweilen der Bazillen in der Gallenblase.
4. Die Wucherungsstätte der Bazillen ist immer das Gallenblasenlumen. In der Gallenblasenwand gibt es keine Ausscheidungsherde.
5. Die Gallenblasen der Bazillenausscheider sind so gut wie immer narbig verändert, ein Zeichen dafür, daß in ihnen stärkere Entzündung bestanden hat.
6. Es sind fast in allen Fällen Gallensteine vorhanden, deren Entstehung sicher zum großen Teil durch die Typhusbazillen bedingt ist.
7. Akute Entzündungen der Gallenblase sind bei Dauerausscheidern sehr selten.
8. Die chronischen Entzündungen, die meist vorhanden, sind wahrscheinlich durch die gleichzeitig vorhandenen Gallensteine hervorgerufen. Jedenfalls zeigen einige Fälle, daß für das Dauerverweilen der Bazillen in der Gallenblase keine Fortdauer der Entzündung notwendig ist.
9. Außer in der Gallenblase finden sich in der Mehrzahl der Fälle auch in anderen Organen Typhusbazillenherde.
10. Von diesen Herden kann eine Ausscheidung auf dem Blutwege nicht erfolgen. Die Ausscheidung findet nur statt, wenn die Bazillenwucherungsstätte mit dem Darmtractus in direkter Verbindung steht.
11. Für die Aetiologie des Bazillenträgertums spielt die stärkere Entzündung sicher eine bedeutende Rolle. Das beweisen die immer vorhandenen narbigen Veränderungen, das Ueberwiegen der Frauen unter den Bazillenausscheidern und außerdem die Tierversuche.

Da als Sitz des Dauerausscheidungsherdes nur das Gallenblasenlumen und die Gallengänge in Frage kommen, so erscheint die therapeutische Beeinflussung durch chemische Substanzen zunächst nicht unmöglich. Die Schwierigkeit besteht darin, chemisch wirksame Mittel in genügender Konzentration in die Gallenblase und großen Gallengänge zu bringen. Da die physiologische Funktion, insbesondere die Konzentrationsfähigkeit der Gallenblase sehr eingeschränkt ist, so wird das sehr schwer sein. Dies ist wohl ein Hauptgrund dafür, daß die Therapie bisher so wenig Erfolg hatte. Eine Immunisierung, woran auch gedacht wurde, kann ebenfalls keinen Erfolg haben, da eine latente Immunität bei allen Bazillenträgern bestimmt vorhanden ist. Auch der Erfolg der Gallenblasen-

extirpation ist sehr zweifelhaft. Es kann nämlich die Bazillenausscheidung von den großen Gallenwegen weiter bestehen. Wir haben also bisher kein sicheres Mittel zur Therapie der Bazillenausscheidung, und es erscheint auch recht unwahrscheinlich, daß man es finden wird.

Literaturverzeichnis.

1. Anton und Fütterer: Ueber Typhus abdominalis. Münch. med. Woch. 1888 Nr .19.
2. Aray: Experimentelle Studien über die Ausscheidung der Paratyphus B. Bazillen im Körper der Organismen. Cblt. für Bacteriologie Org. 1923 S. 212.
3. Aschoff und Backmeister: Cholelithiasis 1909, Verlag Fischer, Jena.
4. Aschoff: Ueber die Orthologie und Pathologie der extrahepatischen Gallenwege. Vorträge über Pathologie 1925. S. 183.
5. Babkin: Die sekretorische Tätigkeit der Verdauungsdrüsen. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 1927. Band III Seite 779.
6. Bernhuber: Typhusbazillen in einem Erziehungsinstitut. Münch. med. Woch. 1912 Nr. 7.
7. Bindseil: Sektionsbericht bei einem Typhusträger. Ztschr. für Hygiene 1913, Bd. 74 S. 369.
8. Blumenthal: Die Coli-Typhusgruppe in ihren Beziehungen zu den Gallenwegen. Archiv f. klinische Medizin 1907 Band 88 S. 516.
9. Blumenthal: Ueber das Auftreten von Typhusbazillen in den Gallenwegen nach intravenöser Injektion. Cblt. f. Bacteriologie Org. Bd. 55 1910 S. 341.
10. Blumenthal: Ueber das Vorkommen von Typhus- und Paratyphusbazillen bei Erkrankungen der Gallenwege. Münch. med. Woch. 1904 S. 1641.
11. Bötticher: Verbreitung und Bekämpfung von Typhus in ihren Anstalten. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 1910 Bd. 67 S. 258.
12. Bunke: Beobachtungen an Bazillenträgern. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 1925 Bd. 105 S. 342.
13. Brückner: Dysenteriebazillen vom Typus y im Darm und in der Leber einer früheren Typhusbazillenträgerin. Deutsche med. Klinik 1910 S. 2047.
14. Chiari: Ueber den Typhusabdominalis und Paratyphus in ihren Beziehungen zu den Gallenwegen. Verhandl. der path. Gesellschaft 1907 S. 143.

15. Chiralonza: Beziehungen der Typhusbazillen zu der Gallenblase. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 1909 Bd. 63 S. 11.
16. Christeller: Der Typhus abdominalis. Henke-Lubaresch Bd. IV/2 1928 S. 500.
17. Curschmann: Der Unterleibstyphus. 1913 2. Aufl.
18. Dehler: Zur Behandlung der Typhusbazillenträger. Münch. med. Woch. 1912 Nr. 16.
19. Dehler: Zur Behandlung der Typhusbazillenträger. Münch. med. Woch. 1907 S. 779.
20. Dörr: Ueber das Auftreten von Typhusbazillen in den Gallenwegen nach intravenöser Injektion. Cblt. f. Bacteriologie 1905 Bd. 39 S. 624.
21. Dubs: Zitiert nach Madelung, Chirurgie des Abdominalstyphus. Neue deutsche Chirurgie 1924 Bd. 30/2 S. 92.
22. Emmerich und Wagner: Vergleichende experimentelle Untersuchung über Typhuskeimträger. Med. Klinik 1916 Nr. 33.
23. Emmerich und Wagner: Experimenteller Paratyphus (A. u. B.) durch Gallenblaseninfektion. Cblt. f. Bacteriologie 1916 Org. Bd. 79 S. 433.
24. Emmerich und Wagner: Ueber experimentelle Cholecystitis mit Cholelithiasis. Cblt. f. allgem. Pathologie u. path. Anatomie 1916 Nr. 19 S. 434.
25. Fromme: Zur Frage der chirurgischen Behandlung von Typhusbazillenträgern, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie 1911 Bd. 107 S. 578.
26. Fornet: Kolle-Wassermann, Handb. der path. Mikroorganismen. 2. Aufl. Bd. III S. 864.
27. Fornet: Ergebnisse und Probleme der Typhusforschung. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde S. 205.
28. Forster: Ueber die Beziehungen des Typhus und Paratyphus zu den Gallenwegen. Münch. med. Woch. 1908 Nr. 1.
29. Forster: Ueber Typhus abdominalis und Paratyphus in ihren Beziehungen zu den Gallenwegen. Verhandl. der path. Gesellschaft 1907 S. 163.
30. Forster und Kayser: Ueber das Vorkommen der Typhusbazillen in der Gallenblase von Typhuskranken und Typhusbazillenträgern. Münch. med. Woch. 1905 S. 1473.
31. Fraenkel: Ueber Typhus abdominalis: in Beziehungen zu den Gallenwegen. Mitteilungen aus dem Grenzgebiete der Chirurgie und Medizin 1909 Bd. 20. S. 898.
32. Fraenkel: Ueber Typhus abdominalis in Beziehungen zu den Gallenwegen. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Chirurgie und Medizin Bd. 26 S. 202.

33. Grimme: Ein unter dem Bilde Weilscher Krankheit verlaufender Typhus abdominalis durch Autoinfektion von der Gallenblase. Münch. med. Woch. 1907 S. 1822.
34. Goebel: Sektionsbefund von 2 Typhusträgerinnen. Zeitschr. f. Hygiene 1914 Bd. 78 S. 555.
35. Günther und Böttcher: Mitteilungen über Typhus in der Königl. Sächs. Landesanstalt zu Hubertusburg und seine Bekämpfung. Zeitschr. f. Hygiene 1911 Bd. 68 S. 440.
36. Hilgermann: Bazillenträger und Widalsche Reaktion. Deutsch. med. Woch. 1917 S. 1525.
37. Hailer und Ungermann: Zur Technik der experimentellen Typhusinfektion. Arbeiten aus dem Kais. Ges. Amt 1914 Bd. 47 S. 451.
38. Hailer und Ungermann: In Deutscher med. Woch. 1912 Nr. 48.
39. Hölscher: Ueber Komplikationen bei 2000 Fällen von letalem Abdominal-Typhus. Münch. med. Woch. 1891 Nr. 3.
40. Kamm: Gefährdung der Bazillenträger durch eigenen Bazillen. Münch. med. Woch. 1909 Nr. 20.
41. Klinger: In Arbeiten aus dem Kais. Ges. Amt 1909 Bd. 30 S. 584.
42. Knauer: Beobachtungen über Typhusbazillenträger. Cblt. f. Bacteriologie 1921 Orig. Bd. 85 S. 239.
43. Koch: Typhusbazillen und Gallenblase. Zeitschr. f. Hygiene 1909 Bd. 62 Seite 1.
44. Koch: Ueber Beziehungen der Staphylococcen und Streptococcen zu den Gallenwegen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 1908 Bd. 60 S. 335.
45. P. Krause: Nachkrankheiten des Typhus und Paratyphus. Handb. d. ärztl. Erfahrungen im Weltkriege 1914/18 Bd. III S. 103.
46. P. Krause: Zur Pathologie und Therapie der Typhusbazillenausscheider. — Virchows Arch. f. pathol. Anatomie u. Phisiologie u. f. klin. Med. Bd. 246, 1923.
47. P. Krause und E. Fraenkel: Bakteriologisches und Experimentelles über die Gallenblase. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 1899 Bd. 32 S. 97.
48. Küster und Günzler: Behandlung von Typhusbazillenausscheidern. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 1916 Bd. 81 S. 514.
49. Lange und Roos: Ueber den Befund von Typhusbazillen im Blut von Kaninchen nach Verimpfung in die Gallenblase. Arbeiten aus dem Kais. Ges. Amt 1917 Bd. 50 Heft 1.
50. Kwaniewsky: Ueber das Ansiedeln von Typhusbazillen in der Gallenblase und Leber. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh. 1921 Bd. 93 S. 258.

51. Levy und Kayser: Befund bei der Autopsie eines Typhusbazillenträgers. Arbeiten aus dem Kais. Ges. Amt 1907 Bd. 25 S. 254.
52. Loele: Typhusbazillenträger und Cholecystektomie. D. med. Woch. 1909 S. 1429.
53. Mayer K. F. Nelson und Feusier: Mechanism. of Gall Bladde Infektions. The Journal of Infektions Diseases 1921 S. 453.
54. Lorey: Ueber einen Fall von Cholecystitis paratyphosa. Münch. med. Woch. 1908 S. 15.
55. Lotz: Beitrag zur Heilung von Paratyphus B. Bazillenträger durch operative Entfernung der Gallenblase. Inaugural-Dissertation Münster 1925.
56. Madelung: Chirurgie des Abdominaltyphus. Neue deutsche Chirurgie 1924 Bd. 30/2 S. 92.
57. Mayer: Paratyphus und dessen Bekämpfung. Cblt. für Bacteriologie Abtl. 1 Bd. 53 S. 234.
58. Messerschmidt: Bacteriologische und histologische Befunde bei einer Typhusbazillenträgerin. Zeitschr. f. Hygiene 1913 Bd. 75 S. 411.
59. Müller, Jul.: Epidemiologische und bacteriologische Beobachtungen bei Typhuskranken in Irrenanstalten.
60. Nieter und Liefmann: Ueber bemerkenswerte Befunde bei Untersuchungen einer Typhusträgerin. Münch. med. Woch. 1906 S. 1611.
61. Pick: Der Paratyphus. Henke-Lubarsch 1928 Bd. IV/2 S. 610.
62. Pies: Untersuchungen über die Wachstumsgeschwindigkeit der Typhusbazillen in der Galle. Archiv f. Hygiene Bd. 62 S. 107.
63. Posselt: Beziehungen zwischen Leber, Gallenwege und Infektionskrankheiten. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und path. Anatomie. Lubarsch-Ostertag 1919 Bd. 19 S. 347.
64. Posselt: Beziehungen zwischen Leber, Gallenwege und Infektionskrankheiten. Ergebnisse der allgemeinen Pathalogie und path. Anatomie. Lubarsch-Ostertag 1919 Bd. 19 S. 347.
65. Pibram: Ueber Cholecystitis und Dauerausscheider u. den heutigen Stand der Therapie. Wien. klin. Woch. 1912 S. 1344.
66. Reisinger: Chirurgische Therapie bei einer Typhusbazillenträgerin. Münch. med. Woch. 1914 S. 48.
67. Schottmüller: Cholecystitis typhosa in klinischer, path. anatomischer und epidemiologischer Beziehung. Münch. med. Woch. 1925 S. 2150.
68. Schottmüller: Die typhösen Erkrankungen. Handb. der inneren Medizin von Bergmann und Staelin 1925.

69. Schulz: Experimentelle Beiträge zur Frage der Bazillenträger. Krankheitsforschung 1926. Bd. III S. 161.

70. Stertenbrink: Die medikamentöse Behandlung der Typhus- und Paratyphusbazillenausscheider. Inaugural - Dissertation, Münster 1927.

71. Uhlenhut und Messerschmidt: Versuche, Kaninchen zu chron. Typhusbazillenträgern zu machen und sie therapeutisch zu beeinflussen. D. med. Woch. 1912 S. 2397.

72. Uhlenhut und Hübner: in Kolle-Wassermanns Handb. d. pathog. Mikroorg. 2. Aufl. Bd. 3 p. 1005.

73. Vierteljahrsberichte der bacteriologischen Untersuchungsämter:

1.	Landau	1909	3. Vierteljahrsbericht.
2.	Landau	1909.	1. Vierteljahrsbericht.
3.	Landau	1906	4. Vierteljahrsbericht.
4.	Metz	1910	3. Vierteljahrsbericht.
5.	Metz	1911	2. Vierteljahrsbericht.
6.	Metz	1911	4. Vierteljahrsbericht.
7.	Metz	1912	1. Vierteljahrsbericht.
8.	Kaiserslautern	1907	3. Vierteljahrsbericht.

74. Weinfurter: Experimentelle Typhusbazillenträgerschaft bei Kaninchen. Cblt. f. Bacteriologie und Parasitenkunde 1915 Orig. S. 379.

75. Webb Johnson: The Lancet 1917/2 zitiert nach Meyer und Nelson.

76. Westphal: Die herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit der Gallenblase beim Typhus und bei anderen Infektionskrankheiten. D. med. Woch. 1929 S. 860.

77. Vennema: Versuche zum experimentellen Studium der Typhusbazillenträger. Berl. klin. Woch. 1917 S. 815.

Lebenslauf.

Als Sohn des Landwirts Hermann Keller wurde ich am 18. April 1901 zu Hosterhausen bei Dorsten geboren. Das Reifezeugnis erhielt ich Ostern 1922 am Gymnasium in Dorsten. Die vorklinischen Semester studierte ich in Münster, die klinischen in Freiburg und in Münster. Die ärztliche Prüfung bestand ich am 18. Juli 1928 in Münster i. Westf. Nach dem Staatsexamen war ich Medizinalpraktikant am Pathologischen Institut der Universität in Münster und auf der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Hamm. Anschließend war ich ein Jahr am Städt. Krankenhaus Hamm und später auf der Inneren Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Essen als Assistenzarzt angestellt. Seit dem 15. Juni 31 bin ich Assistenzarzt auf der Röntgenabteilung des Knappschaftskrankenhauses Recklinghausen.